

Дисбаланс адипокинов и его роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции

Беспалова И.Д., Митриченко У.М., Калюжин В.В., Королева Е.С., Кошавцева Ю.И., Романов Д.С., Першина Д.Е.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены и проанализированы результаты крупных зарубежных исследований, касающихся изучения роли адипокинового дисбаланса в развитии тяжелого течения и осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Адипокины – биологически активные соединения, которые вырабатываются клетками жировой ткани и участвуют в регуляции обмена веществ и работы иммунной системы.

Известно, что ожирение является доказанным фактором риска тяжелого течения COVID-19 в связи с высокой гормональной и метаболической активностью висцеральной жировой ткани. Глубокое понимание патогенеза COVID-19 с позиций участия в нем адипокинового дисбаланса может лечь в основу разработки эффективных патогенетических подходов к профилактике тяжелого течения и осложнений новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, метаболический синдром, ожирение, адипокины, адипокиновый дисбаланс

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Беспалова И.Д., Митриченко У.М., Калюжин В.В., Королева Е.С., Кошавцева Ю.И., Романов Д.С., Першина Д.Е. Дисбаланс адипокинов и его роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(4):164–173. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-164-173>.

Adipokine imbalance and its role in the pathogenesis of novel coronavirus infection

Bespalova I.D., Mitrichenko U.M., Kalyuzhin V.V., Koroleva E.S., Koshchavtseva Yu.I., Romanov D.S., Pershina D.E.

*Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

The review summarizes and analyzes the results of major foreign studies on the role of adipokine imbalance in the development of a severe course and complications of novel coronavirus infection (COVID-19). Adipokines are biologically active compounds produced by adipose tissue cells and involved in the regulation of metabolism and the functioning of the immune system.

Obesity is a proven risk factor for severe COVID-19 due to high hormonal and metabolic activity of visceral adipose tissue. A deep understanding of COVID-19 pathogenesis from the point of view of the role of adipokine imbalance in it can provide the grounds for the development of effective pathogenetic approaches to the prevention of a severe course and complications of novel coronavirus infection.

Keywords: novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, metabolic syndrome, obesity, adipokines, adipokine imbalance

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Bepalova I.D., Mitrichenko U.M., Kalyuzhin V.V., Koroleva E.S., Koshchavtseva Yu.I., Romanov D.S., Pershina D.E. Adipokine imbalance and its role in the pathogenesis of novel coronavirus infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):164–173. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-164-173>.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (НКИ), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, стала серьезной медико-социальной проблемой во всем мире, что подтверждается эпидемиологическими исследованиями последних лет [1]. COVID-19 существенно повлиял на уровень и структуру инвалидизации и смертности трудоспособного населения [2]. Несмотря на то, что Всемирной организацией здравоохранения было объявлено о завершении пандемии, уровень заболеваемости НКИ остается значительным. Инфекционный процесс COVID-19 проявляется разнообразием симптомов и выраженностью клиники, от бессимптомного течения до фульминантных форм [3]. Представления научного сообщества о механизмах влияния вируса SARS-CoV-2 на организм продолжают дополняться, и в настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих не только о поражении органов дыхания, но и вовлечении в патологический процесс других систем организма [4].

Острота проблемы НКИ детерминирована не только беспрецедентным уровнем распространенности, склонностью к тяжелому течению и частотой смертельных осложнений, но и отсутствием исчерпывающего представления, в связи с коротким периодом наблюдения, о ведущих звеньях патогенеза данной инфекции, определяющих прогноз. В научной литературе последних лет широко обсуждаются вопросы поиска предикторов тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19, включая смертность.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НКИ

К настоящему моменту накоплено большое количество фактов, убедительно свидетельствующих о том, что в качестве предикторов тяжелого и ос-

ложненного течения НКИ следует учитывать компоненты метаболического синдрома (МС). Метаболический синдром характеризуется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, ассоциированный с большим числом социально значимых хронических неинфекционных заболеваний, а также определяющий тяжелое течение ряда инфекционных процессов. В качестве основных компонентов МС рассматривают инсулинорезистентность, дислипидемию, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию (АГ). Каждый из этих компонентов лежит в основе развития, тяжелого и осложненного течения ассоциированной патологии, ухудшает прогноз и негативно влияет на качество жизни пациентов [5].

Распространенность МС в последние годы приобрела пандемический характер, сохраняет тенденцию к росту, охватывая в Российской Федерации, по последним оценкам, до 50% населения [6]. Одним из ключевых патогенетических факторов, объединяющим МС и ассоциированные с ним заболевания, принято считать хроническое системное вялотекущее воспаление. Это иллюстрировано многочисленными исследованиями, показывающими прямую связь уровня маркеров системного воспаления с выраженностью метаболических нарушений и риском развития ряда неинфекционных социально значимых заболеваний [5, 7].

С начала пандемии НКИ накоплены данные о влиянии метаболических нарушений на течение инфекционного процесса. Внимание исследователей было обращено на то, что наличие ожирения, АГ и нарушений углеводного обмена повышало риск госпитализации и тяжелого течения COVID-19 [8, 9].

Так, в проведенном J.L. Denson с соавт. когортном исследовании, включающем 29 040 пациентов, госпитализированных с НКИ, было выявлено, что наличие МС значительно повышает риск госпита-

лидации в отделение интенсивной терапии (ОИТ), частоту использования искусственной вентиляции легких (ИВЛ), развития острого респираторного дистресс-синдрома и летального исхода. При этом выраженность метаболических нарушений определяла риск развития осложнений [10]. Было установлено, что МС проявил себя как более надежный прогностический фактор тяжелого течения COVID-19, чем каждый из его компонентов отдельно [11]. Тем не менее каждый из компонентов вносит свой негативный вклад и усугубляет течение инфекционного процесса, что также подтверждается результатами целого ряда исследований. Проведенный в 2021 г. метаанализ, объединивший данные 186 исследований, показал рост относительного риска смерти от COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом (СД) на 54%, у пациентов с АГ – на 42%, а у пациентов с ожирением – на 45% [12].

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И НКИ

Задолго до пандемии COVID-19 были опубликованы результаты, характеризующие гипергликемию и СД как независимые предикторы тяжелого течения и смертности для респираторных инфекций, таких как атипичная пневмония, вызванная SARS [13]. По мере распространения пандемии НКИ, исследователи разных стран указывали на то, что наличие СД значительно повышает риск летального исхода при COVID-19 [14–16]. При этом отмечалось, что не только наличие СД ассоциировано с развитием неблагоприятных исходов, но и повышение уровня глюкозы в крови натощак было связано с высоким риском смертности после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания [17].

Результаты метаанализов также показали, что гипергликемия при поступлении является сильным независимым предиктором тяжелого течения и летального исхода при COVID-19; в частности, увеличение концентрации глюкозы на 1 ммоль/л повышало риск тяжелого течения на 33% [18, 19]. В настоящее время известно, что уровень HbA1c также связан с увеличением смертности и тяжестью течения НКИ [20].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НКИ

Анализ многочисленных наблюдательных исследований выявил, что риск смерти для пациентов с АГ при COVID-19 был на 11% выше, чем для пациентов без АГ [12]. В некоторых отчетах предполагалось, что АГ может представлять собой фактор риска высокой восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, более тяжелого течения COVID-19 и увеличения числа

летальных исходов. Тем не менее самостоятельная роль АГ остается предметом дискуссий, поскольку этот синдром часто связан с пожилым возрастом и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, которые также могут отягощать течение COVID-19. Считается, что высокое и неконтролируемое систолическое АД может способствовать более тяжелому течению COVID-19, вероятно, за счет наличия сосудистого ремоделирования, которое может усугублять эндотелиальную дисфункцию, эндотелиальное повреждение и эндотелиит, вызываемые инфекцией SARS-CoV-2 [21].

ДИСЛИПИДЕМИЯ И НКИ

Внимание исследователей было обращено на характер дислипидемии, имеющий отличительные черты при COVID-19. Китайскими учеными в начале пандемии были описаны изменения липидного профиля, характерные для COVID-19: значительное снижение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови по сравнению с контролем [22]. При этом гиподислипидемия, возникавшая у пациентов даже с легким течением инфекции, имела тенденцию к прогрессированию по мере нарастания тяжести НКИ [23, 24]. Другая группа исследователей отметила, что у пациентов, госпитализированных в ОИТ, наблюдался более высокий уровень триацилглицеролов [25]. Впоследствии, по мере накопления клинических данных, были проведены крупные метаанализы, подтвердившие ассоциацию дислипидемии с тяжестью течения COVID-19 и риском смерти [26, 27].

ОЖИРЕНИЕ И НКИ

Ожирение как неблагоприятный прогностический фактор при респираторных инфекционных заболеваниях рассматривалось задолго до COVID-19. Еще в 2009 г. во время пандемии гриппа А (H1N1) ожирение впервые характеризовали как предиктор тяжелого течения заболевания и высокой смертности инфицированных лиц [28]. В дальнейших клинических исследованиях гриппа H1N1 ожирение было связано с повышенным риском госпитализации, перевода в ОИТ и потребностью в ИВЛ [29, 30]. С начала эпидемии НКИ исследователями было отмечено, что значительная часть инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с дыхательной недостаточностью, поступивших в ОИТ, имели избыточную массу тела. Стойкая взаимосвязь абдоминального ожирения с неблагоприятными исходами инфекции COVID-19 (риском госпитализаций, выраженностью клинических и параклинических симптомов, разви-

тием дыхательной недостаточности, потребностью в ИВЛ и летальностью) была подтверждена целым рядом независимых исследований, проведенных в разных странах [31–33]. Метаанализ нескольких крупномасштабных эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что с увеличением массы тела значительно возрастает и тяжесть заболевания [34–36].

Таким образом, ассоциация ожирения и неблагоприятных клинических исходов COVID-19 устойчива повсеместно и сохраняется даже после корректировки смешанных переменных, таких как возраст, пол и наличие коморбидной патологии. В настоящее время обсуждаются различные механизмы, объясняющие, почему пациенты с ожирением являются наиболее восприимчивыми к респираторным инфекциям, включая COVID-19. Патогенетическая роль абдоминального ожирения в развитии нежелательных исходов ассоциированных заболеваний объясняется высокой эндокринной и метаболической активностью жировой ткани. Висцеральная жировая ткань в большом количестве секретирует биологически активные вещества – адипокины, которые реализуют свое системное действие путем участия в регуляции самых разных функций организма [37]. Биологические эффекты адипокинов и молекулярные механизмы их действия требуют внимательного изучения [28]. В последнее время пристальное внимание исследователей направлено на изучение роли адипокинового дисбаланса не только в патогенезе заболеваний, ассоциированных с МС, но и в механизмах развития COVID-19.

АДИПОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС И НКИ

К наиболее изученным адипокинам к настоящему моменту относятся лептин и адипонектин.

Лептин – адипокин, синтезируемый преимущественно жировыми клетками в ответ на прием пищи, выполняющий роль сигнальной молекулы для мозга в регуляции аппетита и обмена веществ. Уровни циркулирующего лептина прямо пропорциональны массе жировой ткани в организме и изменяются в условиях как хронического отрицательного, так и положительного энергетического баланса, вследствие чего недоедание способствует гиполептинемии, а ожирение – гиперлептинемии [39]. Помимо своей основной роли в регуляции аппетита и поддержании массы тела за счет индукции анорексигенных факторов, подавления орексигенных нейропептидов в гипоталамусе и влияния на энергетический обмен, лептин играет немаловажную роль в функционировании иммунной, гемопозитической, нейроэндокринной и репродуктивной систем [40].

Лептин характеризуется многими исследователями как индуктор воспаления и окислительного стресса, поскольку его уровень в крови ассоциирован с провоспалительной и прооксидантной активностью иммунокомпетентных клеток крови и жировой ткани [41–43]. В этой связи научный интерес исследователей к роли этого адипокина в механизмах развития НКИ является обоснованным.

Так, было установлено, что средний уровень лептина в крови был выше у пациентов с НКИ, находящихся в критическом состоянии, в отличие от группы пациентов в критическом состоянии, не связанном с COVID-19, при этом уровень лептина коррелировал с индексом массы тела (ИМТ) [34, 44]. Наряду с уровнем провоспалительных цитокинов уровень лептина тесно сопряжен с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [45], необходимостью перевода в ОИТ [46]. Определялась динамика концентрации лептина в крови пациентов с COVID-19: пиковые значения отмечались в 1-е сут с постепенным снижением в течение следующих 28 сут болезни, что совпадало с динамикой уровня воспалительных биомаркеров интерлейкина (IL) -1 β и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) [47].

Однако ряд исследователей, изучая патогенетическую роль лептина, не нашли статистически значимых ассоциаций уровня лептина ни со степенью тяжести заболевания, ни с факторами воспаления (С-реактивный белок (СРБ), IL-6) в крови пациентов [48], ни с необходимостью перевода пациентов с COVID-19 в ОИТ [25], а также с госпитальной смертностью [49]. Внимание исследователей было обращено и на то, что концентрация лептина была значительно выше у женщин, чем у мужчин, что подтверждает результаты других авторов, показавших гендерные особенности гиперлептинемии [50].

Адипонектин представляет собой полипептид, который в основном продуцируется подкожной жировой тканью и проявляет широкий спектр протективных эффектов: повышение чувствительности к инсулину, окисление жирных кислот в жировой ткани и свободных жирных кислот в скелетных мышцах, уменьшение высвобождения глюкозы из печени, повышение поглощения глюкозы и активация адипогенеза [51, 52]. Эффекты адипонектина реализуются через его рецепторы, которые обнаружены в жировой ткани, печени и скелетных мышцах [53, 54]. Уровень адипонектина повышается при снижении массы тела, на фоне приема противодиабетических препаратов, а при ожирении, инсулинорезистентности и при воспалительном процессе его секреция снижается [55]. Известно, что этот адипокин проявляет антиатеросклеротические эффекты, ингибируя

миграцию моноцитов/макрофагов в стенку сосуда и предотвращая образование пенистых клеток, обладает избирательным противовоспалительным действием [56]. Противовоспалительные эффекты адипонектина подтвердились отрицательными взаимосвязями его концентрации с уровнем ряда провоспалительных факторов и маркеров окислительного стресса [50, 57–59].

Научный интерес к роли адипонектина в патогенезе НКИ проявился большим числом публикаций. Часть исследований, в которых уровень адипонектина определяли однократно при поступлении, не показали его связи с тяжестью течения и с неблагоприятными исходами при COVID-19 [25, 48, 60, 61]. Итальянские исследователи обнаружили, что уровень адипонектина в сыворотке крови был статистически значимо ниже у госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами; при этом пациенты обеих групп статистически значимо отличались по ИМТ, что может объяснить наблюдаемую разницу в концентрациях адипонектина. Также было отмечено, что высокомолекулярные олигомерные комплексы (HMW), считающиеся наиболее активной формой адипонектина, отрицательно коррелировали со степенью повреждения легких (по данным ультразвукового исследования, LUS score), тогда как сывороточные уровни адипонектина в целом не показали прогностической значимости в отношении неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 [44].

Датскими исследователями показано, что уровень адипонектина у пациентов с внебольничной пневмонией различной этиологии, включая SARS-CoV-2, несмотря на более высокие значения воспалительных биомаркеров у пациентов с НКИ, статистически значимо не различался [62]. Специалистами University of Virginia School of Medicine (США) обнаружено, что пациенты с COVID-19, осложнившимся дыхательной недостаточностью, имели более низкие значения адипонектина в отличие от пациентов с дыхательной недостаточностью, ассоциированной с инфекциями другой этиологии [63]. Исследование, проведенное в рамках проекта CRACoV-HNS в Польше, включало оценку уровней адипонектина и других цитокинов у когорты пациентов с COVID-19 с разной степенью тяжести не только при поступлении, но и на 7-е, 28-е сут госпитализации. Тяжелое течение инфекции было ассоциировано с низкими значениями адипонектина на протяжении всего периода наблюдения, и повышением уровней воспалительных биомаркеров (TNF α , IL-1 β , PTX3) [47]. Голландские коллеги в многоцентровом проспективном исследовании обнаружили,

что у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 отмечались более низкие значения адипонектина [64].

В недавно опубликованном ретроспективном исследовании удвоение уровня циркулирующего адипонектина было связано со снижением вероятности 90-дневной смертности на 38% (отношение шансов (ОШ) 0,62; 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ) 0,43–0,89) и уменьшением риска развития дыхательной недостаточности на 40% (ОШ 0,60; 95%-й ДИ 0,42–0,86) [65]. Это отражает протективные и противовоспалительные свойства адипонектина, описанные ранее многими исследователями, и может служить поводом для продолжения исследований на более крупных когортах пациентов.

Резистин представляет собой протеин, преимущественно синтезируемый моноцитами и макрофагами [66]. В настоящее время резистин рассматривается как адипокин, участвующий в формировании инсулинорезистентности и воспалительных реакций [67]. Полагают, что резистин влияет на ожирение и гомеостаз инсулина через паракринные и эндокринные сигнальные пути. Резистин обладает провоспалительным эффектом, поскольку стимулирует экспрессию TNF- α и IL-6 мононуклеарными лейкоцитами [68], и его рассматривают в качестве маркера воспаления при атеросклерозе [69]. Изучение эффектов резистина у лиц с метаболическими нарушениями, включая ожирение, показало противоречивые результаты [70, 71].

В немногочисленных исследованиях, посвященных изучению роли резистина в патогенезе воспалительного ответа при COVID-19, он показал себя перспективным маркером, который можно рассматривать в качестве предиктора не только тяжести течения COVID-19, но и неблагоприятных исходов. Рядом исследователей обнаружено статистически значимое повышение уровня резистина в сыворотке крови у пациентов с COVID-19, который коррелировал с уровнем провоспалительных цитокинов, со степенью тяжести заболевания и частотой неблагоприятных исходов, включая летальность [44, 47, 61, 64, 72]. Уровень резистина был сопряжен с выраженностью клинических симптомов, потребностью в кислородотерапии и потребности в ИВЛ [73], а также был ассоциирован с худшим прогнозом COVID-19 и характеризовался как диагностически значимый предиктор для перевода пациентов в ОИТ [74].

Хемерин представляет собой белок, который синтезируется преимущественно гепатоцитами и адипоцитами. Интерес исследователей к этому адипокину проявился относительно недавно. Было установлено, что хемерин участвует в регуляции большого числа

биологических процессов: влияет на дифференцировку адипоцитов и регулирует адипогенез, гомеостаз глюкозы, онкогенез, воспаление, ангиогенез, миогенез и миграцию иммунокомпетентных клеток, выполняя роль хемоаттрактанта [75–79]. Вопрос о том, является ли хемерин про- или противовоспалительным белком, является предметом активных научных дискуссий, поскольку в исследованиях на культурах клеток и биологических моделях были получены противоречивые результаты [80, 81], что открывает перспективы для дальнейших фундаментальных исследований.

Имеющиеся в настоящее время исследования хемерина при COVID-19 также показывают неоднозначные результаты. Так, несмотря на то, что у пациентов с НКИ концентрация хемерина в сыворотке крови была значительно ниже, чем у здоровых людей, взаимосвязь с выраженностью клинических симптомов, тяжестью течения и необходимостью госпитализации в ОИТ не была установлена [82]. Польские ученые обратили внимание на то, что пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 имели максимально низкие концентрации хемерина в крови на 7-е сут, в то время как у пациентов с легким течением уровень хемерина не изменялся в течение всего периода наблюдения. Исследователи полагают, что снижение концентрации хемерина через неделю после появления симптомов может быть связано с активностью воспаления при тяжелом течении НКИ [47].

Бельгийскими исследователями получены противоположные результаты: концентрация хемерина в крови была значительно выше у пациентов, госпитализированных в ОИТ. При этом уровень хемерина был ассоциирован со степенью тяжести заболевания и положительно коррелировал с воспалительными биомаркерами, такими как СРБ и TNF- α . Логистическая одномерная регрессия и многофакторный анализ показали, что высокий уровень хемерина на 14-е сут госпитализации был независимым фактором риска смерти [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большой интерес научного сообщества к изучению роли адипокинового дисбаланса в механизмах развития НКИ и значительное число публикаций, противоречивые результаты, связанные, в том числе, и с разным дизайном исследований, актуальность проблемы НКИ и необходимость поиска диагностически значимых предикторов неблагоприятных исходов открывают перспективы для дальнейших фундаментальных исследований в этой области. Глубокое понимание патогенеза данной инфекции с

позиций участия в нем адипокинового дисбаланса может лечь в основу разработки эффективных патогенетически обоснованных подходов к профилактике тяжелого течения и осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. Novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;82(8):727–733. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2001017.
2. Горошко Н.В., Пацала С.В., Емельянова Е.К. Смертность трудоспособного населения России в условиях пандемии COVID-19. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2022;68(5):1. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-1.
3. Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В., Логвиненко И.И., Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И. Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(1):147–157. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-147-157.
4. Trougakos I.P., Stamatelopoulou K., Terpos E., Tsitsilonis O.E., Aivalioti E., Paraskevis D. et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed. Sci.* 2021;28(1):9. DOI: 10.1186/s12929-020-00703-5.
5. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцева Ю.А., Осихов И.А. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013;12(6):5–11. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-6-5-11.
6. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;8(3):302–312. DOI: 10.14341/omet12704.
7. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y. et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
8. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966.
9. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
10. Denson J.L., Gillet A.S., Zu Y., Brown M., Pham T., Yoshida Y. et al. Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients with COVID-19. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(12):e2140568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40568.

11. Lohia P., Kapur S., Benjaram S., Pandey A., Mir T., Seyoum B. Metabolic syndrome and clinical outcomes in patients infected with COVID-19: Does age, sex, and race of the patient with metabolic syndrome matter? *J. Diabetes*. 2021;13(5):420–429. DOI: 10.1111/1753-0407.13157.
11. Mahamat-Saleh Y., Fiolet T., Rebeaud M.E., Mulot M., Guihur A., El Fatouhi D. et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2021;11(10):e052777. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052777.
12. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y., Fu H.J., Wu B.Y. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet. Med.* 2006;23(6):623–628. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
13. Barron E., Bakhai C., Kar P., Weaver A., Bradley D., Ismail H. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813–822. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
14. Woolcott O.O., Castilla-Bancayan J.P. The effect of age on the association between diabetes and mortality in adult patients with COVID-19 in Mexico. *Sci. Rep.* 2021;11(1):8386. DOI: 10.1038/s41598-021-88014-z.
15. Silverii G.A., Monami M., Cernigliaro A., Vigneri E., Guarnotta V., Scondotto S. et al. Are diabetes and its medications risk factors for the development of COVID-19? Data from a population-based study in Sicily. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(2):396–398. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.09.028.
16. Zhang J., Kong W., Xia P., Xu Y., Li L., Li Q. et al. Impaired fasting glucose and diabetes are related to higher risks of complications and mortality among patients with coronavirus disease 2019. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:525. DOI: 10.3389/fendo.2020.00525.
17. Lazarus G., Audrey J., Wangsaputra V.K., Tamara A., Tahapary D.L. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;171:108561. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108561.
18. Yang Y., Cai Z., Zhang J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2021;41(2):BSR20203584. DOI: 10.1042/BSR20203584.
19. Praticchizzo F., de Candia P., Nicolucci A., Ceriello A. Elevated HbA1c levels in pre-Covid-19 infection increases the risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2022;38(1):e3476. DOI: 10.1002/dmrr.3476.
20. Gallo G., Calvez V., Savoia C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2022;29(2):115–123. DOI: 10.1007/s40292-022-00506-9.
21. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin. Chim. Acta.* 2020;510:105–110. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.015.
22. Fan J., Wang H., Ye G., Cao X., Xu X., Tan W. et al. Letter to the editor: low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243.
23. Wei X., Zeng W., Su J., Wan H., Yu X., Cao X. et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14(3):297–304. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.
24. Minuzzi L.G., Seelaender M., Silva B.S.A., Cunha E.D.B.B., Deus M.C., Vasconcellos F.T.F. et al. COVID-19 outcome relates with circulating BDNF, according to patient adiposity and age. *Front. Nutr.* 2021;8:784429. DOI: 10.3389/fnut.2021.784429.
25. Liu Y., Pan Y., Yin Y., Chen W., Li X. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Virol. J.* 2021;18(1):157. DOI: 10.1186/s12985-021-01604-1.
26. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Cervellati C., Zuliani G., Roncon L. Dyslipidaemia and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *QJM.* 2021;114(6):390–397. DOI: 10.1093/qjmed/hcab071.
27. Louie J.K., Acosta M., Samuel M.C., Schechter R., Vugia D.J., Harriman K. et al. California Pandemic (H1N1) Working Group. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(3):301–312. DOI: 10.1093/cid/ciq152.
28. Martín V., Castilla J., Godoy P., Delgado-Rodríguez M., Soldevila N., Fernández-Villa T. et al. Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica, España. High Body Mass Index as a Risk Factor for Hospitalization Due to Influenza: A Case-Control Study. *Arch. Bronconeumol.* 2016;52(6):299–307. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.11.006.
29. Díaz E., Rodríguez A., Martín-Loeches I., Lorente L., Del Mar Martín M., Pozo J.C. et al. H1N1 SEMICYUC Working Group. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest.* 2011;139(2):382–386. DOI: 10.1378/chest.10-1160.
30. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A. et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195–1199. DOI: 10.1002/oby.22831.
31. Biscarini S., Colaneri M., Ludovisi S., Seminari E., Pieri T.C., Valsecchi P. et al. The obesity paradox: Analysis from the SMAteo COvid-19 REgistry (SMACORE) cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020;30(11):1920–1925. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.07.047.
32. Bellini B., Cresci B., Cosentino C., Profili F., Bartolacci S., Scoccimarro D. et al. Obesity as a risk factor for hospitalization in COronaVirus Disease-19 (COVID-19) patients: analysis of the Tuscany regional database. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(3):769–773. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.11.030.
33. Van der Voort P.H.J., Moser J., Zandstra D.F., Muller Koldbold A.C., Knoester M., Calkhoven C.F. et al. Leptin lev-

- els in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon*. 2020;6(8):e04696. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04696.
34. Andersen A.L., Gribsholt S.B., Pedersen L., Thomsen R.W., Benfield T.L., Søgaard O. et al. The impact of age and obesity on outcomes among patients hospitalized with COVID-19 in Denmark: A nationwide cohort study. *Obes. Sci. Pract.* 2023;9(4):355–363. DOI: 10.1002/osp4.659.
 35. Huang Y., Lu Y., Huang Y.M., Wang M., Ling W., Sui Y. et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154378.
 36. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6:772–783. DOI: 10.1038/nri1937.
 37. Hornung F., Rogal J., Loskill P., Löffler B., Deinhardt-Emmer S. The inflammatory profile of obesity and the role on pulmonary bacterial and viral infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(7):3456. DOI: 10.3390/ijms22073456.
 38. Klok M.D., Jakobsdottir S., Drent M.L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* 2007;8:21–34. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x.
 39. Ahima R.S., Flier J.S. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000;62:413–437. DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.413.
 40. Zakrzewska K.E., Cusin I., Sainsbury A., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: Toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes*. 1997;46:717–719. DOI: 10.2337/diab.46.4.717.
 41. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(1):20–26. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-1-20-26.
 42. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Кошавцева Ю.И., Тетенева А.В., Романов Д.С., Страшкова У.М. Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациенток с метаболическим синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):114–120. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120.
 43. Perrotta F., Scialò F., Mallardo M., Signoriello G., D’Agnano V., Bianco A. et al. Adiponectin, leptin, and resistin are dysregulated in patients infected by SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1131. DOI: 10.3390/ijms24021131.
 44. Wang J., Xu Y., Zhang X., Wang S., Peng Z., Guo J. et al. Leptin correlates with monocytes activation and severe condition in COVID-19 patients. *JLB*. 2021;110(1):9–20. DOI: 10.1002/JLB.5HI1020-704R.
 45. Larsson A., Lipcsey M., Hultström M., Frithiof R., Eriksson M. Plasma leptin is increased in intensive care patients with COVID-19-an investigation performed in the PronMed-Cohort. *Biomedicines*. 2021;10(1):4. DOI: 10.3390/biomedicines10010004.
 46. Sulicka-Grodzicka J., Surdacki A., Surmiak M., Sanak M., Wizner B., Sydor W. et al. Chemerin as a potential marker of resolution of inflammation in COVID-19 infection. *Biomedicines*. 2022;10(10):2462. DOI: 10.3390/biomedicines10102462.
 47. Di Filippo L., De Lorenzo R., Sciorati C., Capobianco A., Lorè N.I., Giustina A. et al. Adiponectin to leptin ratio reflects inflammatory burden and survival in COVID-19. *Diabetes Metab.* 2021;47(6):101268. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101268.
 48. Beltrão F.E.L., Beltrão D.C.A., Carvalhal G., Beltrão F.N.L., de Aquino I.M., Brito T.D.S. et al. Low muscle mass and high visceral fat mass predict mortality in patients hospitalized with moderate-to-severe COVID-19: a prospective study. *Endocr. Connect.* 2022;11(10):e220290. DOI: 10.1530/EC-22-0290.
 49. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю., Медянцеv Ю.А. и др. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(5):12–19. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-12-19.
 50. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch. Med. Sci.* 2013;9:191. DOI: 10.5114/aoms.2013.33181.
 51. Lenz A., Diamond F.B. Jr. Obesity: The hormonal milieu. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008;15:9–20. DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f43a5b.
 52. Lago F., Gómez R., Gómez-Reino J.J., Dieguez C., Gualillo O. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem. Sci.* 2009;34:500–510. DOI: 10.1016/j.tibs.2009.06.008.
 53. Bray G.A., Clearfield M.B., Fintel D.J., Nelinson D.S. Overweight and obesity: The pathogenesis of cardiometabolic risk. *Clin. Cornerstone*. 2009;9:30–42. DOI: 10.1016/S1098-3597(09)80003-3.
 54. Yamauchi T., Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 2013;17:185–196. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.001.
 55. De Oliveira Leal V., Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin. Chimica Acta*. 2013;419:87–94. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.003.
 56. Hosogai N., Fukuhara A., Oshima K., Miyata Y., Tanaka S., Segawa K. et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56:901–911. DOI: 10.2337/db06-0911.
 57. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Walsh K. Obesity, Adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003;14:561–566. DOI: 10.1097/00041433-200312000-00003.
 58. Anandaraj A.A., Syed Ismail P.M., Namis S.M., Bajnaid Y.J., Shetty S.B., Almutairi K.M. Association of selected adipocytokines and inflammatory markers on body mass index in type 2 diabetes patients in Saudi Arabia and as risk factors to cardiovascular disease. *Curr. Diabetes Rev.* 2017;13:330–335. DOI: 10.2174/1573399812666160614014254.
 59. Caterino M., Gelzo M., Sol S., Fedele R., Annunziata A., Calabrese C. et al. Dysregulation of lipid metabolism and pathological inflammation in patients with COVID-19. *Sci. Rep.* 2021;11(1):2941. DOI: 10.1038/s41598-021-82426-7.
 60. De Nooijer A.H., Kooistra E.J., Grondman I., Janssen N.A.F.,

- Joosten L.A.B., van de Veerdonk F.L. et al. RCI-COVID-19 study group. Adipocytokine plasma concentrations reflect influence of inflammation but not body mass index (BMI) on clinical outcomes of COVID-19 patients: A prospective observational study from the Netherlands. *Clin. Obes.* 2023;13(2):e12568. DOI: 10.1111/cob.12568.
61. Ryrso C.K., Dungu A.M., Hegelund M.H., Jensen A.V., Sejdic A., Faurholt-Jepsen D. et al. Body composition, physical capacity, and immuno-metabolic profile in community-acquired pneumonia caused by COVID-19, influenza, and bacteria: a prospective cohort study. *Int. J. Obes. (London)*. 2022;46(4):817–824. DOI: 10.1038/s41366-021-01057-0.
62. Kearns S.M., Ahern K.W., Patrie J.T., Horton W.B., Harris T.E., Kadl A. Reduced adiponectin levels in patients with COVID-19 acute respiratory failure: A case-control study. *Physiol. Rep.* 2021;9(7):e14843. DOI: 10.14814/phy2.14843.
63. Flikweert A.W., Kobold A.C.M., van der Sar-van der Brugge S., Heeringa P., Rodenhuis-Zybert I.A., Bijzet J. et al. Circulating adipokine levels and COVID-19 severity in hospitalized patients. *Int. J. Obes. (London)*. 2023;47(2):126–137. DOI: 10.1038/s41366-022-01246-5.
64. Hindsberger B., Lindegaard B., Rabøl Andersen L., Bastrop Israelsen S., Pedersen L., Bela Szecsi P. et al. Circulating adiponectin levels are inversely associated with mortality and respiratory failure in patients hospitalized with COVID-19. *Int. J. Endocrinol.* 2023;2023:4427873. DOI: 10.1155/2023/4427873.
65. Park H.K., Ahima R.S. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab. J.* 2013;37:404–414. DOI: 10.4093/dmj.2013.37.6.404.
66. Schwartz D.R., Lazar M.A. Human resistin: Found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011;22:259–265. DOI: 10.1016/j.tem.2011.03.005.
67. Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol.* 2005;174:5789–5795. DOI: 10.4049/jimmunol.174.9.5789.
68. Khera A.V., Qamar A., Murphy S.A., Cannon C.P., Sabatine M.S., Rader D.J. On-Statins Resistin, Leptin, and Risk of Recurrent Coronary Events After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome (from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Study). *Am. J. Cardiol.* 2015;116:694–698. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.038.
69. Bik W., Ostrowski J., Baranowska-Bik A., Wolinska-Witort E., Bialkowska M., Martynska L. et al. Adipokines and genetic factors in overweight or obese but metabolically healthy Polish women. *Neuroendocrinol. Lett.* 2010;31:497–506.
70. Telle-Hansen V., Halvorsen B., Dalen K., Narverud I., Wesselt-Rao N., Granlund L. et al. Altered expression of genes involved in lipid metabolism in obese subjects with unfavourable phenotype. *Genes Nutr.* 2013;8:425–434. DOI: 10.1007/s12263-012-0329-z.
71. Ebihara T., Matsumoto H., Matsubara T., Togami Y., Nakao S., Matsuura H. et al. Resistin associated with cytokines and endothelial cell adhesion molecules is related to worse outcome in COVID-19. *Front. Immunol.* 2022;13:830061. DOI: 10.3389/fimmu.2022.830061.
72. Perpiñan C., Bertran L., Terra X., Aguilar C., Binetti J., Lopez-Dupla M. et al. On Behalf Of Covid-Study Group. Resistin and IL-15 as Predictors of Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19 Pneumonia Irrespective of the Presence of Obesity and Metabolic Syndrome. *J. Pers. Med.* 2022;12(3):391. DOI: 10.3390/jpm12030391.
73. Meizlish M.L., Pine A.B., Bishai J.D., Goshua G., Nadelmann E.R., Simonov M. et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(5):1164–1177. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003568.
74. Zabel B.A., Allen S.J., Kulig P., Allen J.A., Cichy J., Handel T.M. et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J. Biol. Chem.* 2005;280:34661–34666. DOI: 10.1074/jbc.M504868200.
75. Treeck O., Buechler C., Ortmann O. Chemerin and cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3750. DOI: 10.3390/ijms20153750.
76. Buechler C., Feder S., Haberl E.M., Aslanidis C. Chemerin isoforms and activity in obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1128. DOI: 10.3390/ijms20051128.
77. Ernst M.C., Sinal C.J. Chemerin: At the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010;21:660–667. DOI: 10.1016/j.tem.2010.08.001.
78. Rourke J.L., Dranse H.J., Sinal C.J. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes. Rev.* 2013;14:245–262. DOI: 10.1111/obr.12009.
79. Yoshimura T., Oppenheim J.J. Chemerin reveals its chimeric nature. *J. Exp. Med.* 2008;205:2187–2190. DOI: 10.1084/jem.20081736.
80. Bondue B., Wittamer V., Parmentier M. Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011;22:331–338. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.11.004.
81. Kukla M., Menzyk T., Dembiński M., Winiarski M., Garlicki A., Bociąga-Jasik M. et al. Anti-inflammatory adipokines: chemerin, vaspin, omentin concentrations and SARS-CoV-2 outcomes. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21514. DOI: 10.1038/s41598-021-00928-w.
82. Lavis P., Morra S., Orte Cano C., Albayrak N., Corbière V., Olislagers V. et al. Chemerin plasma levels are increased in COVID-19 patients and are an independent risk factor of mortality. *Front. Immunol.* 2022 13: 41663. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941663.

Информация об авторах

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Митриченко Ульяна Михайловна – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, strashkovaum@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6091-4849>

Калужин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Королева Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, kattorina@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1911-166X>

Кошавцева Юлия Игоревна – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, kossy09@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5260-4832>

Романов Дмитрий Сергеевич – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, romanovds92@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0002-2028-4963>

Першина Диана Евгеньевна – студентка, педиатрический факультет, СибГМУ, г. Томск, dianapershina2000@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3202-4579>

(✉) **Беспалова Инна Давидовна**, innadave@mail2000.ru

Поступила в редакцию 18.05.2023;
одобрена после рецензирования 23.05.2023;
принята к публикации 25.05.2023